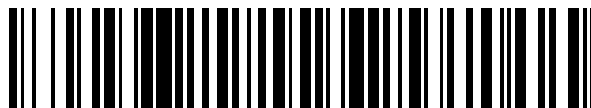


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 722 574**

21 Número de solicitud: 201990061

51 Int. Cl.:

C07C 255/00 (2006.01)

C07C 49/00 (2006.01)

C07J 15/00 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN

B2

22 Fecha de presentación:

18.01.2018

30 Prioridad:

18.01.2017 IT 102017000004904

43 Fecha de publicación de la solicitud:

13.08.2019

88 Fecha de publicación diferida del informe sobre el estado de la técnica:

27.08.2019

Fecha de concesión:

08.01.2020

45 Fecha de publicación de la concesión:

15.01.2020

73 Titular/es:

INDUSTRIALE CHIMICA S.R.L. (100.0%)
Via Abbondio Sangiorgio 12
20145 Milán IT

72 Inventor/es:

LENNA, Roberto;
DELFRATE, Claudio y
RIGAMONTI, Davide

74 Agente/Representante:

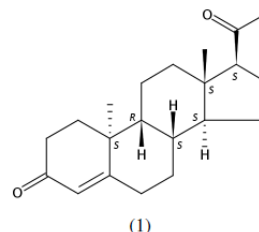
RUO, Alessandro

54 Título: **Proceso para la preparación de 9beta,10alfa-progesterona (retroprogesterona)**

57 Resumen:

Proceso para la preparación de 9beta,10alfa-progesterona (retroprogesterona).

La presente invención se refiere a un nuevo proceso para la síntesis de (9β,10α-preg-4-eno-3,20-diona, comúnmente conocida como retroprogesterona, que tiene la fórmula (1) mostrada a continuación.



ES 2 722 574 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015.
Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

DESCRIPCIÓN

Proceso para la preparación de 9beta,10alfa-progesterona (retroprogesterona)

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de los procesos para la síntesis de principios activos para uso farmacéutico, y en particular a un proceso para la preparación a escala industrial de 9β,10α-progesterona, también conocida como retroprogesterona.

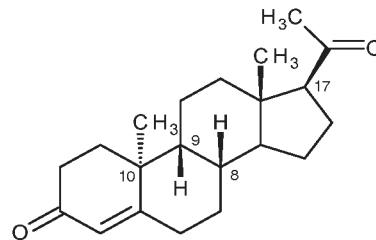
10

Estado de la técnica

Las retroprogesteronas son una clase de esteroides que tienen actividad hormonal que se usan en la cura y el tratamiento de disfunciones del aparato reproductor femenino y del embarazo.

15

El compuesto original de la familia es la retroprogesterona, un compuesto que tiene la estructura de esteroide de 4 anillos, como se muestra en la siguiente figura:

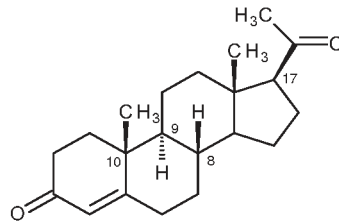


Retroprogesterona

20

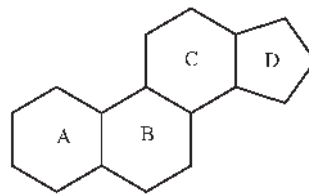
en la que la orientación espacial de los átomos de hidrógeno en las posiciones 8 y 9 es β, mientras que la del metilo en la posición 10 es α; esta estructura es diferente de la de la progesterona, que tiene la denominada configuración "natural" mostrada en la siguiente figura, con la orientación opuesta del átomo de hidrógeno en posición 9 (α) y del metilo en posición 10 (β).

25

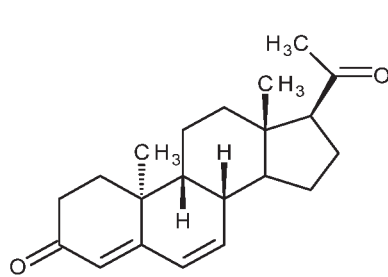


Progesterona

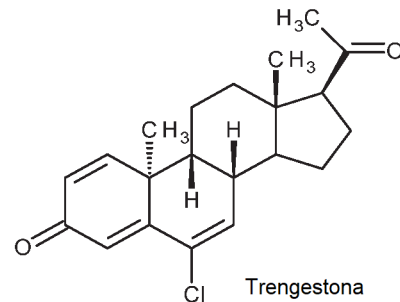
Los cuatro anillos que constituyen el esqueleto básico de esteroide se indican en el campo con las letras A a D, como se muestra en la siguiente figura:



- 5 Las retroprogesteronas útiles para usos terapéuticos son, por ejemplo, didrogesterona y trengestona que tienen las siguientes fórmulas estructurales:



Didrogesterona



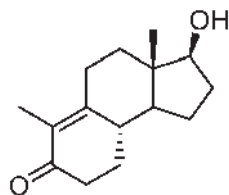
Trengestona

Se ha mostrado que la didrogesterona es eficaz en el tratamiento de diversas afecciones asociadas a una falta de progesterona, que incluyen infertilidad causada por insuficiencia lutea, aborto espontáneo (amenaza de aborto o aborto recurrente), trastornos menstruales, síndrome premenstrual y endometriosis, mientras que la trengestona se ha usado para el tratamiento de problemas relacionados con el ciclo menstrual.

10

15

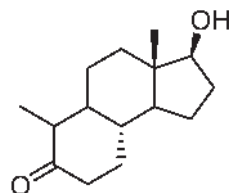
El compuesto de la fórmula (1) mostrado a continuación, que tiene el nombre químico 17β-hidroxi-des-A-androst-9,10-en-5-ona, es un producto intermedio útil en la síntesis de retroprogesteronas:



(1)

Este compuesto se describe en diversas publicaciones, que incluyen J. Org. Chem, 32, 3008 (1967) y la solicitud de patente PCT WO 2017/072719 A1 presentada el 28/10/2016.

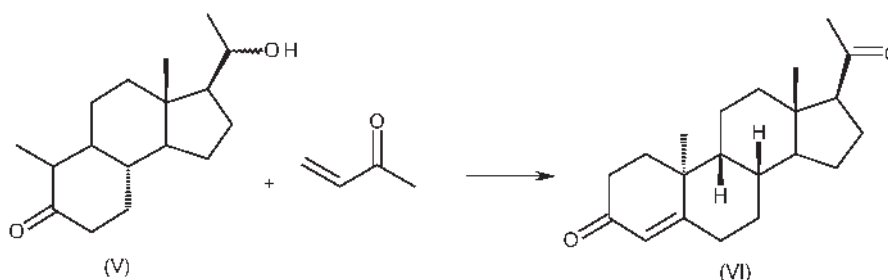
- 5 El compuesto (I) se obtiene a partir de la hidrogenación de (1):



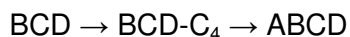
(I)

cuyo uso en la síntesis de retroprogesterona se describe en Journal of Organic Chemistry, Vol 33, Nº 9, septiembre de 1968, páginas 3548-51.

- 10 La reacción clave en este proceso es la creación del anillo A del esqueleto de esteroide por anelación del producto intermedio (V) con metilvinilcetona (MVK) para dar retroprogesterona (VI), como se muestra en el siguiente esquema:



Este esquema de proceso sigue, por tanto, la secuencia:



- 15 que muestra que el esteroide de interés (ABCD) se obtiene a partir de la reacción entre un producto intermedio que comprende los anillos B, C y D y un reactivo con cuatro átomos de carbono.

En la ruta de síntesis descrita en el artículo anterior, a partir de 2,64 g de compuesto (V), después de la reacción, por cromatografía se obtienen 1,16 g de

producto intermedio (V) y 380 mg de producto anelado (VI) que entonces se oxida usando Cr (VI) en acetona, para obtener 124 mg de retroprogesterona pura después de las purificaciones.

El rendimiento de la reacción es muy bajo, inferior al 4 % por mol. Es, por tanto, evidente que este procedimiento de síntesis solo tiene un interés académico, y no tiene aplicabilidad práctica para una producción a gran escala que tiene la síntesis de un PA como su objetivo final.

La misma secuencia de reacciones (ciclación y oxidación) descrita en el mismo artículo para obtener retroprogesterona tiene criticidades similares a las descritas anteriormente para la retroprogesterona.

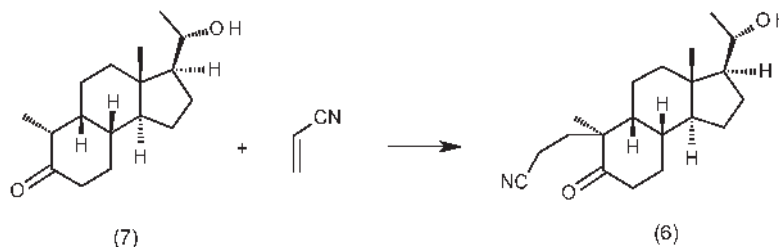
La indicación del artículo citado anteriormente es de un proceso, que es útil para la preparación de una muestra para uso analítico, pero sin aplicabilidad como proceso industrial.

El objeto de la presente invención es proporcionar una ruta de síntesis más simple para la preparación de retroprogesterona (VI) en comparación con los procesos descritos en el estado de la técnica, y con una aplicabilidad industrial.

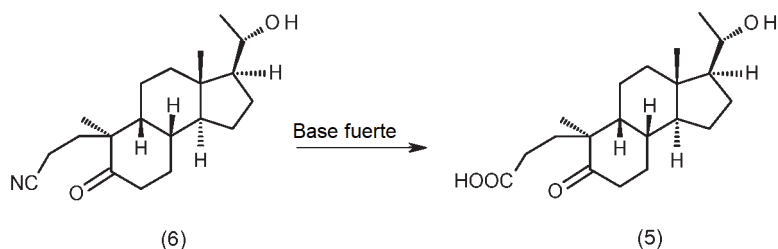
Sumario de la invención

Este y otros objetos se alcanzan por la presente invención, que se refiere a un proceso para la síntesis de retroprogesterona, compuesto (VI), que comprende las siguientes etapas:

a) reacción del compuesto (7), (3*S*,3*aS*,5*aR*,6*R*,9*aR*,9*bS*)-3-((*S*)-1-hidroxiethyl)-3*a*,6-dimetildodecahidro-7*H*-ciclopenta[*a*]naftalen-7-ona, con acrilonitrilo para dar el compuesto (6) 3-((3*S*,3*aS*,5*aR*,6*S*,9*aS*,9*bS*)-3-((*S*)-1-hidroxiethyl)-3*a*,6-dimetil-7-oxododecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]naftalen-6-il)propanonitrilo:

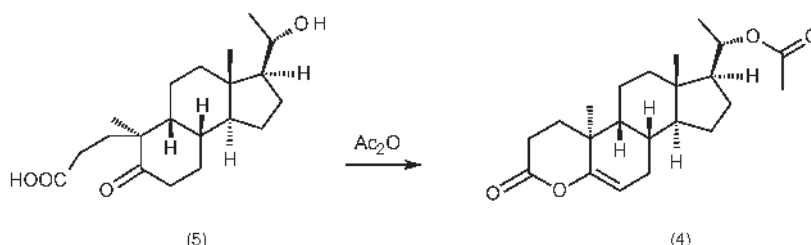


b) reacción de compuesto (6) con una base fuerte para dar el compuesto (5), ácido 3-((3*S*,3*aS*,5*aR*,6*S*,9*aS*,9*bS*)-3-((*S*)-1-hidroxiethyl)-3*a*,6-dimetil-7-oxododecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]naftalen-6-il)propanoico:

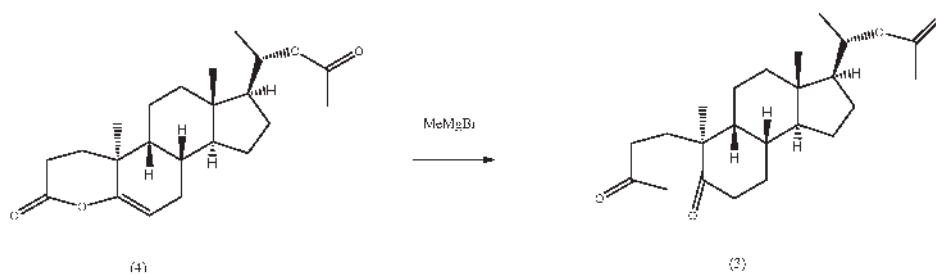


- c) reacción del compuesto (5) con anhídrido acético para dar el compuesto (4), acetato de (*S*)-1-((4*aS*,4*bR*,6*aS*,7*S*,9*aS*,9*bS*)-4*a*,6*a*-dimetil-2-oxo-2,3,4,4*a*,4*b*,5,6,6*a*,7,8,9,9*a*,9*b*,10-tetradecahidroindeno[5,4-*f*]cromen-7-il)etilo:

5



- d) reacción del compuesto (4) con un reactivo organometálico C₁ para dar el compuesto (3), acetato de (*S*)-1-((3*S*,3*aS*,5*aR*,6*S*,9*aS*,9*bS*)-3*a*,6-dimetil-7-oxo-6-(3-oxobutil)dodecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]naftalen-3-il)etilo:

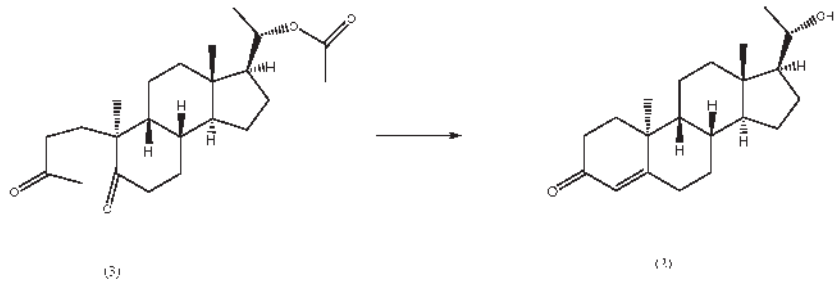


10

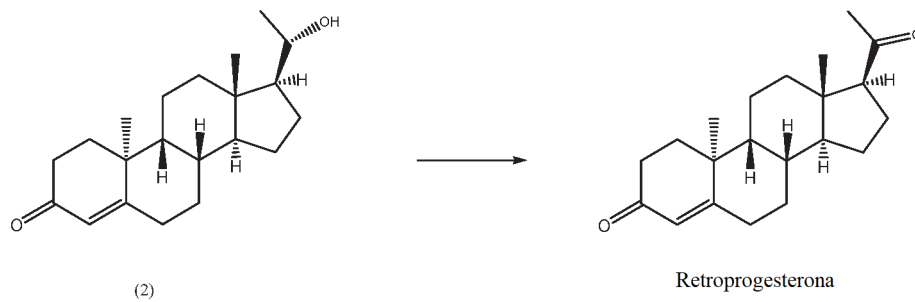
en el que por "reactivo organometálico C₁" se indica un compuesto organometálico en el que la fracción orgánica comprende solo un átomo de carbono;

- e) reacción del compuesto (3) con una base fuerte para dar el compuesto (2), (8*S*,9*R*,10*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-((*S*)-1-hidroxi-etil)-10,13-dimetil-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-3*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ona:

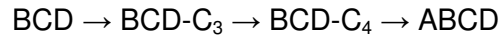
15



f) oxidación del producto intermedio (2) para obtener retroprogesterona:



El proceso para la construcción del esqueleto de esteroide según la presente
5 invención se puede resumir con la secuencia:



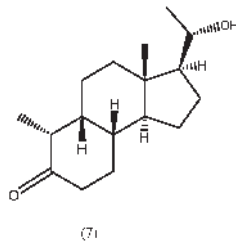
diferente de la del estado de la técnica, como se informó anteriormente.

Los objetos adicionales de la presente invención son los productos intermedios
10 (6), (5), (4) y (3), cuya fórmula estructural se muestra en la secuencia de reacción
ilustrada anteriormente.

Descripción detallada de la invención

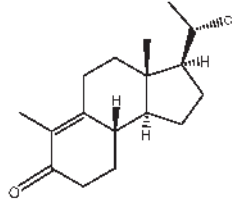
En la presente descripción y en las reivindicaciones, en el caso de una
15 discrepancia entre el nombre de un compuesto y la fórmula estructural informada para
el mismo, se debe considerar correcta la última.

El material de partida para el proceso de la invención es el compuesto (7)



obtenible por hidrogenación del siguiente precursor insaturado a presión

atmosférica y temperatura ambiente:



usando rodio sobre alúmina como catalizador en solución ácida alcohólica.

La reacción de la etapa a) se lleva a cabo en un disolvente seleccionado de
 5 alcoholes C₁-C₁₀ alifáticos lineales o ramificados, ya sea puros o en una mezcla de los
 mismos, en presencia de una base inorgánica y acrilonitrilo. El disolvente preferido es
 2-metil-2-butanol (también conocido en el campo como alcohol *terc*-amílico).

La temperatura de reacción es entre 25 °C y el punto de ebullición de la mezcla
 de reacción, preferentemente entre 45 y 75 °C.

10 La base usada se selecciona de hidróxido sódico, hidróxido potásico e
 hidróxido de litio; la base preferida es hidróxido sódico.

El tiempo de reacción es entre 4 y 24 horas, preferentemente 16 horas.

La cantidad por moles de acrilonitrilo usada es entre 1 y 5 moles,
 preferentemente entre 2 y 4 moles por mol del compuesto de partida (7). El acrilonitrilo
 15 se puede añadir en porciones durante la reacción o, preferentemente, en una única
 adición.

La reacción de la etapa b) se lleva a cabo en una solución acuosa básica en
 presencia de un reactivo que favorece la mezcla de fases de (reactivo de transferencia
 de fases).

20 La temperatura de reacción es entre 50 °C y el punto de ebullición de la
 solución de reacción; es preferible trabajar en el punto de ebullición.

La base usada se selecciona de hidróxido sódico, hidróxido potásico e
 hidróxido de litio; la base preferida es hidróxido sódico.

Un reactivo útil para favorecer la mezcla de fases (reactivo de transferencia de
 25 fases) es una sal de amonio cuaternario, preferentemente hidróxido de
 benciltrimetilamonio (también conocido como Triton B).

La reacción de la etapa c) se lleva a cabo en anhídrido acético, a una
 temperatura entre 100 °C y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción,
 hasta la desaparición del producto intermedio (5).

30 El anhídrido acético (AC₂O) tiene la doble función de disolvente y reactivo.

El tiempo de reacción es normalmente entre 60 y 120 minutos, normalmente de

aproximadamente 90 minutos.

Entonces se añade una base seleccionada de acetato sódico o potásico (preferentemente acetato sódico) a la mezcla de reacción, y se somete a reflujo durante un tiempo de entre 60 y 120 minutos, preferentemente 90 minutos.

5 La reacción de la etapa d) se lleva a cabo a una temperatura de entre $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferentemente entre $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$, en un disolvente inerte a las condiciones de reacción.

El disolvente se selecciona de dietil éter, isopropil éter, dibutil éter, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, dioxano, metil terc-butil éter y tolueno, ya sean
10 puros o en una mezcla de los mismos. Preferentemente se usa tetrahidrofurano, puro o en una mezcla con un segundo disolvente.

Como reactivo organometálico C_1 , se puede usar cloruro de metilmagnesio, bromuro de metilmagnesio o yoduro de metilmagnesio, disuelto en un disolvente orgánico inerte a las condiciones de reacción; preferentemente se usa bromuro de
15 metilmagnesio en tetrahidrofurano.

Se usan entre 1,5 y 5 moles de reactivo organometálico C_1 por mol de producto intermedio (4), preferentemente entre 3 y 4 moles.

La reacción de la etapa e) se lleva a cabo en un disolvente seleccionado de metanol, etanol, isopropanol, terc-butanol, n-butanol, ciclohexanol, etilenglicol,
20 dioxano, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, ya sean puros o como una mezcla de los mismos, que se pueden usar anhidros o en presencia de agua.

Como base fuerte, se pueden usar hidróxidos de litio, sodio o potasio, o carbonatos de litio, sodio, potasio o cesio.

La combinación preferida de disolvente/base para llevar a cabo la reacción de
25 la etapa e) es metanol e hidróxido sódico.

La temperatura de reacción es entre $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y el punto de ebullición de la mezcla de reacción, y preferentemente entre $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ y dicha temperatura de ebullición.

La reacción de la etapa f) se lleva a cabo en agua o un disolvente que carece de grupos funcionales oxidables, tales como: ésteres (por ejemplo, acetato de etilo o acetato de isopropilo); cetonas (por ejemplo, acetona, metilisobutilcetona o ciclohexanona); hidrocarburos alifáticos o aromáticos (por ejemplo, heptano, tolueno o ciclohexano); y disolventes halogenados (tales como cloruro de metileno o cloroformo);
30 estos disolventes se pueden usar ya sea puros o como una mezcla de los mismos.

Se pueden usar como oxidantes los compuestos de cromo (VI); sulfóxido de dimetilo en presencia de un activador, tal como, por ejemplo, el complejo de piridina-
35

SO₃, o N-clorosuccinimida (NCS; en este último caso la reacción también se conoce como oxidación de Swern); alcóxidos de aluminio o magnesio según las condiciones conocidas como la oxidación de Oppenauer; peryodinos, tales como triacetoxiperyodino, 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3(1H)-ona conocida
5 como el peryodino de Dess-Martin, ácido o-yodoxibenzoico (conocido como IBX) y ácido o-yodoxibenzoico estabilizado (conocido como SIBX).

La retroprogesterona así obtenida se puede usar como un producto intermedio en la preparación de otros esteroides que tienen actividad farmacológica, tales como, por ejemplo, didrogesterona, siguiendo las indicaciones informadas en la bibliografía,
10 por ejemplo en **79** (1960) Recueil 771-783.

La invención se ilustrará adicionalmente por los siguientes ejemplos, que se informan solo para fines ilustrativos y no se deben considerar como limitantes de la misma.

Los reactivos usados en los ejemplos están comúnmente disponibles
15 comercialmente, y se usan sin necesitar más purificación.

Métodos y condiciones experimentales

RMN:

20 Espectrómetro: NMR JEOL 400 YH (400 MHz);

Tubos: NMR Aldrich® ColorSpec®;

Software: JEOL Delta v5.1.1;

Los espectros se registraron en cloroformo deuterado suministrado por Sigma-Aldrich: Cloroformo-d, D 99,8 % atómico, que contiene 0,1 % (v/v) de tetrametilsilano
25 (TMS) como patrón interno; y cloroformo-d, "100 %", D 99,96 % atómico, que contiene 0,03 % (v/v) de TMS.

EM:

Sistema HPLC-masa: AB Sciex API 2000 LC/MS/MS;

Las muestras se inyectaron directamente y se ionizaron químicamente (CI) con
30 ácido fórmico.

DSC:

Instrumento: Perkin Elmer mod. Diamond;

Cápsula: Aluminio y tapa estándar de Perkin Elmer, cod. 02190041;

Velocidad de barrido: 10 °C/min;

35 Intervalo de temperatura: Desde 20 °C hasta 200 °C.

IR:

Espectrómetro: Thermo Scientific Nicolet 6700;

Se registraron los espectros de FT-IR en KBr (sólidos) y en smart-iTR-diffused reflectance (ATR); bromuro de potasio de Sigma-Aldrich Cod. 221864 (para análisis IR).

HPLC:

Sistema cromatográfico: Agilent modelo 1200

Detector de UV MODELO 1260 DAD VL, y detector de láser 1290 Infinity ELSD

CCF:

MERCK: Gel de sílice 60 F₂₅₄ para CCF, hojas de aluminio 20 x 20 cm cod. 1.0554.0001.

HPTLC:

MERCK: Gel de sílice 60 para HPTLC con zona de concentración 10 x 2,5 cm, cod. 1.13727.0001.

CCF-RP:

MERCK: Gel de sílice 60 RP-18 S para CCF, cod. 1.15685.0001.

Tinciones de CCF:

Solución ácida de fosfomolibdato de cerio;

Preparación: se agitan 25 g de ácido fosfomolibdico hidratado (Aldrich P7390), 10 g de sulfato de cerio (IV) hidratado (Aldrich 31606) y 600 ml de agua hasta disolución con 60 ml de ácido sulfúrico al 95-98 % (Aldrich 258105); esto se lleva a un volumen final de 1000 ml con agua; la placa se sumerge en la solución, luego se calienta hasta que se observa un color azul.

Lámpara de UV a 254 y 366 nm.

XRD:

Bruker D₂Phaser;

Fuente de rayos X: tubo de cobre con $\lambda = 1,54184 \text{ [Å]}$ alimentado con 30 kV y 10 mA;

Velocidad de barrido: 0,02° 2 θ /segundo;

Intervalo de barrido desde 5° hasta 35° 2 θ ;

Tiempo de análisis: 1478 etapas en 1704 segundos;

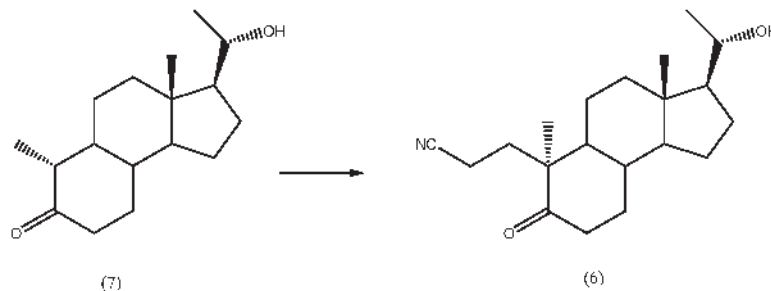
Rotación 10° [°/min];

Detector SSD160 (modo 1D) con una abertura de detector PSD (detector sensible a la posición) de 4,6°.

35

EJEMPLO 1

Este ejemplo se refiere a la etapa a) del proceso de la invención.



- 5 Se cargan 180 mg de hidróxido sódico y 180 ml de alcohol terc-amílico en un matraz redondo de 1 l, bajo un flujo de nitrógeno. La reacción se agita a 50 °C durante 60 minutos.

Se le añade una disolución de producto intermedio (7) (12 g disueltos en 120 ml de alcohol terc-amílico). Esto se agitó a 50 °C durante 60 minutos.

- 10 Se añade gota a gota una solución de acrilonitrilo (7,24 g en 108 ml de alcohol terc-amílico) durante 30 minutos. Esto se agitó a 50 °C durante 16 horas.

Después del control por CCF (eluyente: 7/3 de acetato de isopropilo/heptano; placa: gel de sílice; tinción: UV/fosfomolibdato de cerio - Muestra: La mezcla de reacción se vertió en agua ácida y se extrajo con acetato de isopropilo), se detecta la

15 formación del producto intermedio (6) en comparación con el producto intermedio (7) sin reaccionar.

Se lleva a 20-25 °C, y se añaden 200 ml de agua que contiene 0,25 ml de ácido acético, agitándola durante 10 minutos. Se comprueba que el pH es entre 5 y 6.

- 20 Se retira el disolvente en el evaporador rotativo a 45 °C a vacío, y a continuación se extrae la fase acuosa con acetato de isopropilo (2 x 100 ml).

Se lavan primero con agua (100 ml) las fases orgánicas combinadas, luego se retira el disolvente en el evaporador rotativo a 45 °C a vacío para obtener un aceite marrón (20,08 g) que se usa como tal en la siguiente reacción.

- 25 Se purifica una porción pequeña del aceite marrón por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 50:50 → 40:60 de heptano/acetato de isopropilo) para fines analíticos. Después de retirar el disolvente hasta peso constante, se analiza el residuo obtenido.

Los resultados de las pruebas analíticas están de acuerdo con la estructura identificada en el texto como el producto intermedio (6): $M^+ = 317 = C_{20}H_{31}NO_2$:

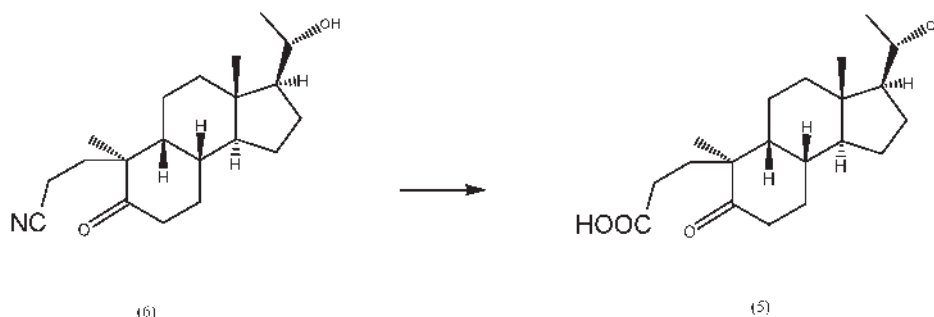
EM (Cl): $M^{+1} = 318$; $M^{+1} - H_2O = 300$; $M^{+1} - 2H_2O = 282$; $M^{+1} - H_2O - CH_3CHO = 256$

Con respecto al material de partida (7), $M^+ = 264 = C_{17}H_{28}O_2$, las pruebas analíticas proporcionan resultados de acuerdo con la estructura:

5 EM (Cl): $M^{+1} = 265$; $M^{+1} - H_2O = 247$; $M^{+1} - 2H_2O = 229$

EJEMPLO 2

Este ejemplo se refiere a la etapa b) del proceso de la invención.



10

Se agita el producto intermedio (6) obtenido de la reacción previa (19,9 g) con 200 ml de una solución acuosa 4 M de hidróxido sódico y 5 ml de Triton B, 40 % en agua, llevando la mezcla a reflujo.

15 Después de 6 h, se comprueba el progreso de la reacción por CCF (eluyente: 7/3 de acetato de isopropilo/heptano con 0,1 % de ácido acético; placa: gel de sílice; tinción: UV/fosfomolibdato de cerio - Muestra: Mezcla de reacción en agua ácida, se extrae con MTBE): reacción completa.

Se enfría la reacción hasta 20-25 °C y se extrae con 250 ml de MTBE (fase orgánica A).

20 Se lava la fase orgánica A con 100 ml de solución acuosa 2 M de NaOH.

Se combinan las fases orgánicas básicas, se enfrían hasta 10-15 °C y se acidifican hasta pH = 2 con HCl 3 M, manteniendo $T < 30$ °C.

Se extrae la fase acuosa ácida con 400 ml de MTBE (fase orgánica B).

25 Se lava la fase orgánica B con agua y luego con una solución acuosa saturada de NaCl.

Se retira el disolvente en el evaporador rotativo a 45 °C a vacío, obteniéndose 19,2 g de aceite amarillo (producto intermedio 5).

Se lava la fase orgánica A con agua, y luego con una solución acuosa saturada de NaCl.

Después de retirar el disolvente usando un evaporador rotativo, se obtienen 2 g de aceite amarillo, que se encuentra que es principalmente el producto intermedio (6).

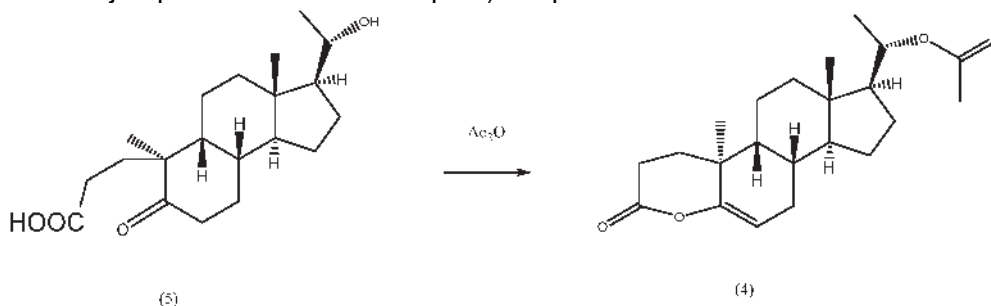
Se purifica una pequeña porción del producto intermedio (5) por cromatografía sobre gel de sílice (80:20 de acetato de etilo/heptano + 0,1 % de ácido acético) para fines analíticos. Después de retirar el disolvente hasta peso constante, se analiza el residuo.

Los resultados de las pruebas analíticas llevadas a cabo están de acuerdo con la estructura identificada en el texto como el producto intermedio (5): $M^+ = 336 = C_{20}H_{32}O_4$:

EM (CI): $M^+ + 1 = 337$; $M^+ + 1 - H_2O = 319$; $M^+ + 1 - 2H_2O = 301$; $M^+ + 1 - H_2O - CH_3CHO = 275$.

EJEMPLO 3

Este ejemplo se refiere a la etapa c) del proceso de la invención.



Se suspende el producto intermedio (5), obtenido como se describe en el ejemplo previo (18,9 g), en 80 ml de anhídrido acético, para obtener una solución opalescente; la solución se filtra a través de algodón, y el filtro se lava con 300 ml adicionales de anhídrido acético.

La disolución se lleva a reflujo durante 90 minutos ($T = 135\text{ }^{\circ}\text{C}$) comprobando el progreso de la reacción por CCF: desaparece el material de partida y se detecta la formación de dos productos distintos (Muestra: Mezcla de reacción en agua, se extrae con MTBE; eluyente: 7/3 de acetato de isopropilo/ heptano 7/3 con 0,1 % de ácido acético; placa: gel de sílice; tinción: UV/fosfomolibdato de cerio).

Se añaden 9,7 g de acetato sódico seco, y la mezcla se somete a reflujo durante 90' adicionales.

Se enfría la mezcla a aproximadamente $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, y se retira el anhídrido acético a presión reducida.

Se disuelve el residuo en 300 ml de MTBE, se lava con 200 ml de solución

acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrae nuevamente la fase acuosa con 200 ml de MTBE.

Se lavan las fases orgánicas combinadas con 200 ml de solución acuosa saturada de NaCl . Se retira el disolvente orgánico en el evaporador rotativo a vacío a 45 °C, para obtener un aceite marrón (18,6 g) que contiene el producto intermedio (4).

El aceite marrón se purifica por cromatografía de presión media sobre gel de sílice (eluyente: 85:15 de heptano/acetato de etilo) para obtener, después del secado hasta peso constante, 8,2 g de producto intermedio (4) como un sólido blanco.

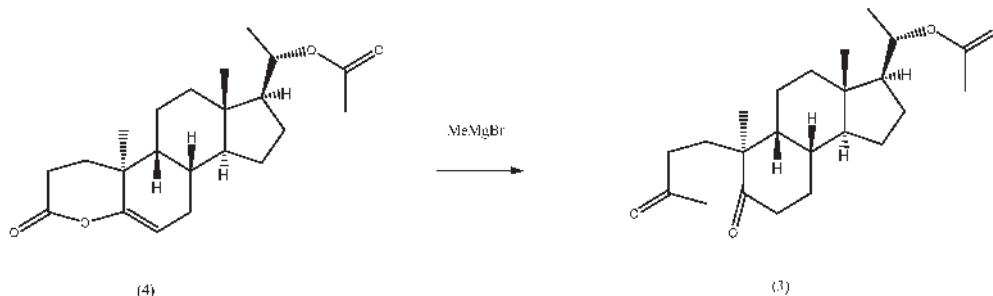
Los resultados de las pruebas analíticas llevadas a cabo están de acuerdo con la estructura identificada en el texto como producto intermedio (4): $\text{M}^+ = 360 = \text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_4$:

EM (Cl): $\text{M}^+ + 1 = 361$; $\text{M}^+ + 1 - \text{CH}_3\text{COOH} = 301$; $\text{M}^+ + 1 - \text{CH}_3\text{COOH} - \text{H}_2\text{O} = 283$.

EJEMPLO 4

15

Este ejemplo se refiere a la etapa d) del proceso de la invención.



Se cargan 5,5 g del producto intermedio (4), obtenido como se describe en el ejemplo previo y disuelto en THF (66 ml), en un matraz redondo.

Se enfría hasta una temperatura entre -30 y -35 °C, y se añade una solución de bromuro de metilmagnesio 1 M, CH_3MgBr , preparada diluyendo 18,4 ml de una solución comercial de bromuro de metilmagnesio 3 M con 36,8 ml de THF, mientras se mantenía la temperatura por debajo de -25 °C.

Al final de la adición, la temperatura se mantiene a $T = -30 \pm 5$ °C durante 30 minutos.

Se monitoriza el progreso de la reacción por CCF (Muestra: mezcla de reacción en solución acuosa de cloruro de amonio, se extrae con MTBE - Eluyente: 7/3 de acetato de isopropilo/heptano; placa: gel de sílice; tinción: UV/fosfomolibdato de cerio): reacción completa, desapareció el producto intermedio (4).

Se vierte sobre una solución acuosa al 15 % de NH_4Cl (200 ml), previamente enfriada hasta 0-5 °C, mientras se mantiene $T < 10$ °C y agitación durante 10 minutos.

Se añaden 200 ml de MTBE y se mantiene la agitación durante 1 h a $T = 25$ °C.

Se separan las fases, y se vuelve a extraer la fase acuosa con 100 ml de
5 MTBE.

Se lavan las fases orgánicas combinadas con 250 ml de agua. Las fases orgánicas se evaporan a vacío a 45 °C, para obtener 5,3 g del producto intermedio (3).

Se purifica una pequeña porción del producto intermedio (3) por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 70/30 de heptano/acetato de etilo) para fines analíticos.

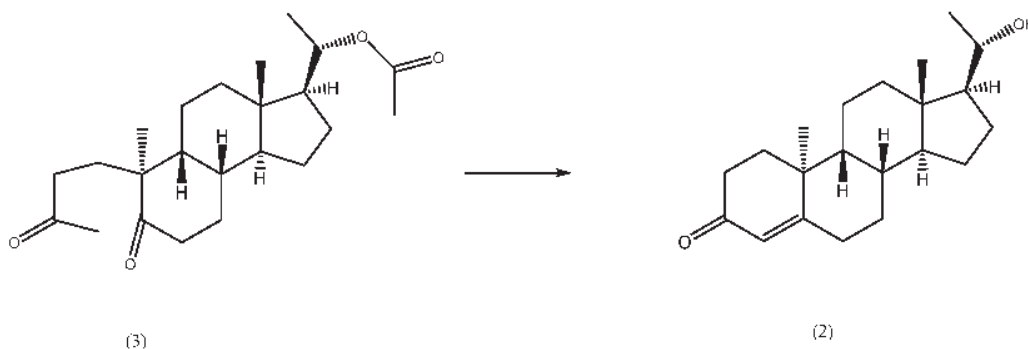
10 Después de retirar el disolvente hasta peso constante, se analiza el residuo obtenido.

Los resultados de las pruebas analíticas llevadas a cabo están de acuerdo con la estructura identificada en el texto como el producto intermedio (3): $M^+ = 376 = \text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_4$:

15 EM (CI) $M^{+1} = 377$; $M^{+1} - \text{H}_2\text{O} = 359$; $M^{+1} - 2\text{H}_2\text{O} = 341$; $M^{+1} - \text{CH}_3\text{COOH} = 317$; $M^{+1} - \text{CH}_3\text{COOH} - \text{H}_2\text{O} = 299$; $M^{+1} - \text{CH}_3\text{COOH} - 2\text{H}_2\text{O} = 281$.

EJEMPLO 5

Este ejemplo se refiere a la etapa e) del proceso de la invención.



20

Se carga una solución del producto intermedio (3) en metanol (5,2 g en 364 ml) en un matraz redondo, se añade una solución acuosa al 10 % de NaOH (36,4 ml), y la reacción se calienta hasta reflujo ($T = 65$ °C) durante 1 h.

25 Se monitoriza el progreso de la reacción por CCF: desapareció el producto intermedio (3). (Muestra: Se diluyó la mezcla de reacción en metanol; eluyente: 7/3 de acetato de isopropilo/heptano; placa: gel de sílice; tinción: UV/fosfomolibdato de cerio).

Se retira el metanol en el evaporador rotativo a 45 °C a vacío, y se recoge el residuo con 320 ml de solución acuosa al 10 % de NaOH. Esto se extrae con MTBE

(320 ml + 150 ml). Se lavan las fases orgánicas combinadas con solución acuosa saturada de NaCl.

Se retira el disolvente orgánico a vacío a 45 °C, para obtener 3,9 g de sólido (producto intermedio 2).

- 5 Se purifica una porción pequeña del producto intermedio (2) por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente 85:15 de heptano/acetato de etilo) para fines analíticos. Después de retirar el disolvente hasta peso constante, se analiza el residuo obtenido.

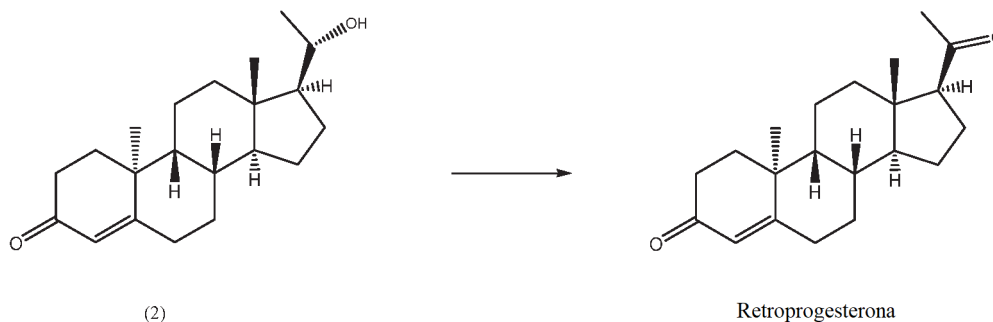
Los resultados de las pruebas analíticas llevadas a cabo están de acuerdo con la estructura identificada en el texto como el producto intermedio (2): $M^+ = 316 =$

10 $C_{21}H_{32}O_2$:

EM (Cl) $M^{+1} = 317$; $M^{+1} - H_2O = 299$; $M^{+1} - 2H_2O = 281$.

EJEMPLO 6

- 15 Este ejemplo se refiere a la etapa e) del proceso de la invención.



En un matraz redondo, se disuelven 3,8 g del producto intermedio (2) obtenidos como se describe en el ejemplo previo, en acetato de isopropilo, mientras se calienta a aproximadamente 60 °C.

- 20 Se añade SIBX (8,96 g), y la reacción se lleva a reflujo (88 °C) durante 6 h. CCF: completa (Muestra: Se trató la mezcla de reacción con una solución acuosa de $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de isopropilo. Eluyente: 7/3 de acetato de isopropilo/heptano; placa: gel de sílice; tinción: UV/fosfomolibdato de cerio).

- 25 Se enfría la mezcla de reacción hasta 25 °C y se filtra a través de Celite, lavando con 20 ml de acetato de isopropilo.

Se añaden 50 ml de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y la mezcla se agita durante 10 minutos. Se separan las fases, y se añaden 50 ml de una solución acuosa al 15 % de metabisulfito de sodio a la fase orgánica, mientras se mantiene con agitación durante 10 minutos.

Se separan las fases, y la fase orgánica se lava con 50 ml de una solución acuosa saturada de NaCl.

Se separan las fases, y se retira el disolvente en el evaporador rotativo a 45 °C a vacío, para obtener 3,6 g de retroprogesterona (sólido amarillo).

5 Se purifica una porción de la retroprogesterona por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de heptano/acetato de etilo desde 7/3 hasta 6/4.

Los resultados de las pruebas analíticas llevadas a cabo en la muestra secada hasta peso constante están de acuerdo con la estructura de retroprogesterona: $C_{21}H_{30}O_2 = 314$.

10 EM (Cl): $M^{+}+1 = 315$; $M^{+}+1 - H_2O = 297$

FT-IR (KBr): 1.693 cm^{-1} ; 1.664 cm^{-1} ; 1.610 cm^{-1} .

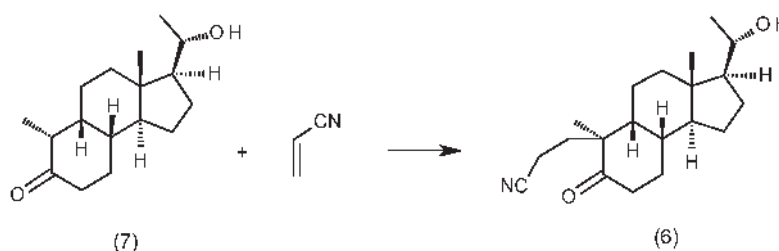
RMN 1H ($CDCl_3$): 5,73 ppm, s, 1H; 2,14 ppm, s 3H; 1,37 ppm, s, 3H; 0,68 ppm, s, 3H.

15 RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 209,2; 199,5; 172,2; 123,9; 64,7; 47,7; 45,5; 44,3; 39,9; 37,9; 37,4; 35,2; 33,7; 31,5; 29,1; 28,9; 24,9; 22,9; 22,3; 22,2; 12,7 (ppm).

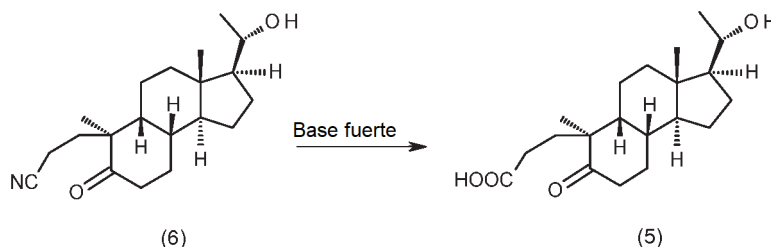
REIVINDICACIONES

1. Proceso para la preparación de 9beta, 10alfa-progesterona, **caracterizado por que** comprende las siguientes etapas:

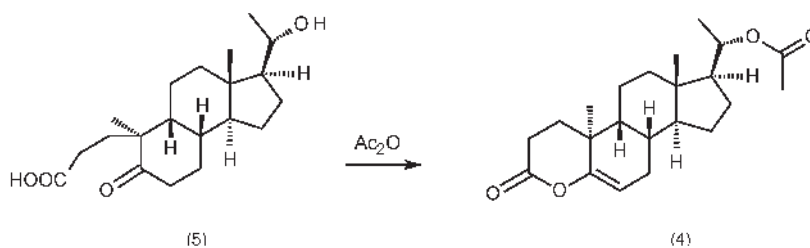
- 5 a) reacción del compuesto (7), (3*S*,3*aS*,5*aR*,6*R*,9*aR*,9*bS*)-3-((*S*)-1-hidroxietyl)-3*a*,6-dimetildodecahidro-7*H*-ciclopenta[*a*]naftalen-7-ona, con acrilonitrilo para dar el compuesto (6) 3-((3*S*,3*aS*,5*aR*,6*S*,9*aS*,9*bS*)-3-((*S*)-1-hidroxietyl)-3*a*,6-dimetil-7-oxododecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]naftalen-6-il)propanonitrilo:



- 10 b) reacción de compuesto (6) con una base fuerte para dar el compuesto (5), ácido 3-((3*S*,3*aS*,5*aR*,6*S*,9*aS*,9*bS*)-3-((*S*)-1-hidroxietyl)-3*a*,6-dimetil-7-oxododecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]naftalen-6-il)propanoico:

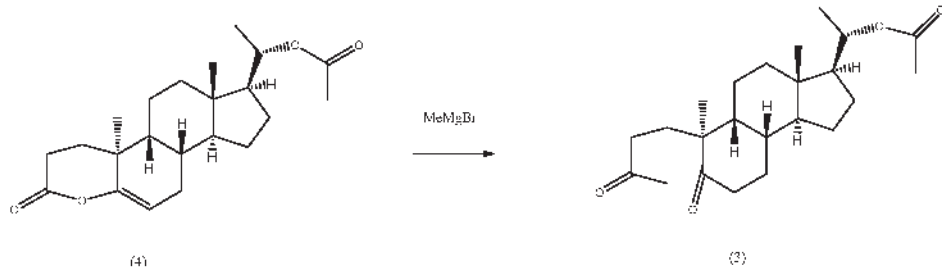


- 15 c) reacción del compuesto (5) con anhídrido acético, Ac₂O, para dar el compuesto (4), acetato de (*S*)-1-((4*aS*,4*bR*,6*aS*,7*S*,9*aS*,9*bS*)-4*a*,6*a*-dimetil-2-oxo-2,3,4,4*a*,4*b*,5,6,6*a*,7,8,9,9*a*,9*b*,10-tetradecahidroindeno[5,4-*f*]cromen-7-il)etilo:



- 20 d) reacción del compuesto (4) con un reactivo organometálico C₁ para dar el compuesto (3), acetato de (*S*)-1-((3*S*,3*aS*,5*aR*,6*S*,9*aS*,9*bS*)-3*a*,6-dimetil-7-

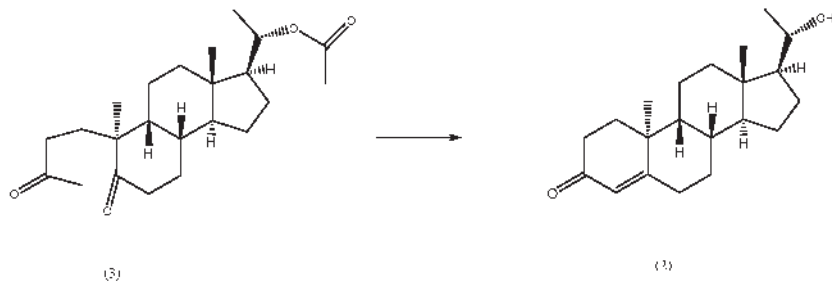
oxo-6-(3-oxobutil)dodecahidro-1H-ciclopenta[a]naftalen-3-il)etilo:



5

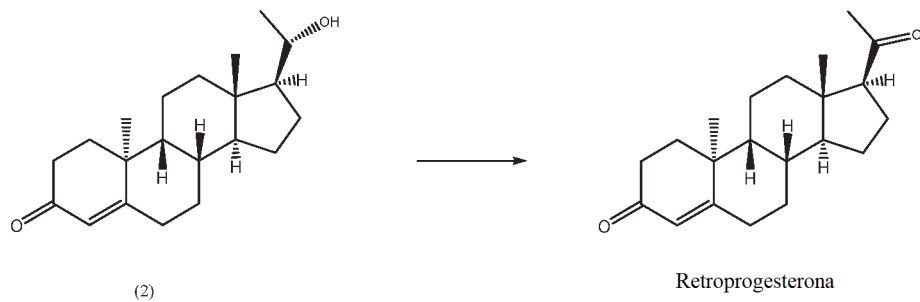
en el que por "reactivo organometálico C₁" se indica un compuesto organometálico en el que la fracción orgánica comprende solo un átomo de carbono;

e) reacción del compuesto (3) con una base fuerte para dar el compuesto (2), (8*S*,9*R*,10*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-((*S*)-1-hidroxietil)-10,13-dimetil-1,2,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-3-ona:



10

f) oxidación del producto intermedio (2) para obtener retroprogesterona:

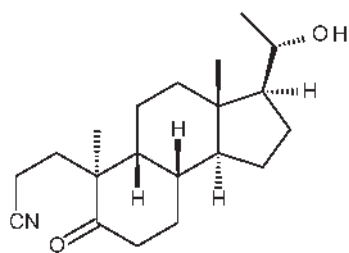


2. 3-((3*S*,3*aS*,5*aR*,6*S*,9*aS*,9*bS*)-3-((*S*)-1-hidroxietil)-3*a*,6-dimetil-7-

oxododecahidro-1H-ciclopenta[a]naftalen-6-il)propanonitrilo, el compuesto de la

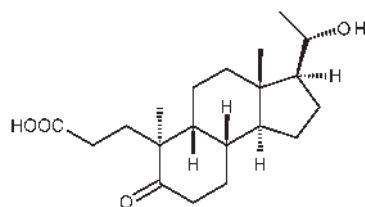
15

fórmula (6):



(6)

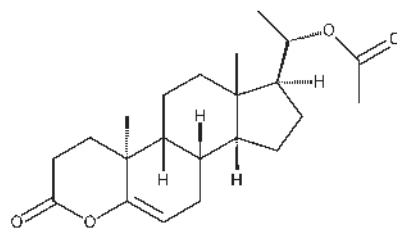
3. Ácido 3-((3*S*,3*aS*,5*aR*,6*S*,9*aS*,9*bS*)-3-((*S*)-1-hidroxietyl)-3*a*,6-dimetil-7-oxododecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]naftalen-6-il)propanoico, el compuesto de la fórmula (5):



(5)

5

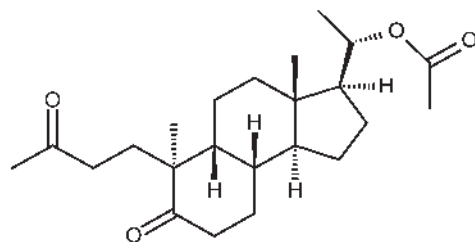
4. Acetato de (*S*)-1-((4*aS*,4*bR*,6*aS*,7*S*,9*aS*,9*bS*)-4*a*,6*a*-dimetil-2-oxo-2,3,4,4*a*,4*b*,5,6,6*a*,7,8,9,9*a*,9*b*,10-tetradecahidroindeno[5,4-*f*]cromen-7-il)etilo, el compuesto de la fórmula (4):



(4)

10

5. Acetato de (*S*)-1-((3*S*,3*aS*,5*aR*,6*S*,9*aS*,9*bS*)-3*a*,6-dimetil-7-oxo-6-(3-oxobutil)dodecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]naftalen-3-il)etilo, el compuesto de la fórmula (3):



(3)

15